

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 881.967

Classif. Internat.: C07D A61K

Mis en lecture le: 16-06-1980

Le Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 28 février 1978 à 14 h. 10**au Service de la Propriété industrielle;***ARRÊTE :**

**Article 1.** — Il est délivré à la Sté dite : LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH  
IN KEMICNIH IZDELKOV, N.SOL.O.,  
Verovskova 57, Ljubljana, (Yougoslavie),

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Solutions stables de dérivés d'alcaloïdes  
de l'ergot, procédé de préparation et emploi,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet  
déposée en Yougoslavie le 23 janvier 1980, n° P 177/80

**Article 2.** — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit  
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 14 mars 1980

PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

081987

Nr. 16941  
B. 73 595 DS

## DESCRIPTION

jointe à une demande de

# BREVET BELGE

déposée par la société dite:

LEK, tovarna farmacevtskih in  
kemičnih izdelkov, n.sol.o.,

ayant pour objet: Solutions stables de dérivés d'alcaloïdes  
de l'ergot, procédé de préparation et emploi

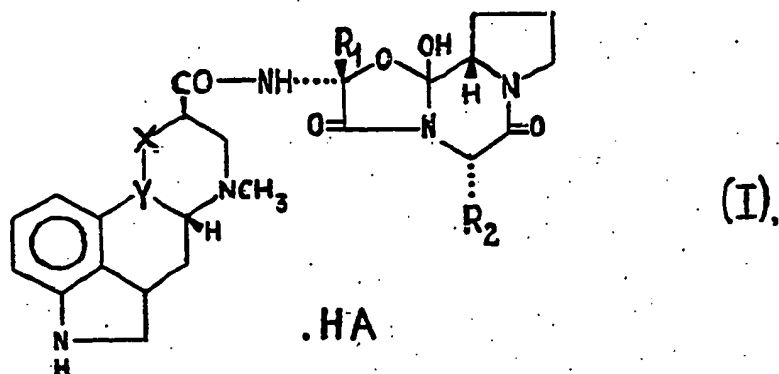
---

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité d'une demande de brevet déposée en Yougoslavie  
le 25 janvier 1980 sous le n° P 177/80

La présente invention concerne des solutions stables de dérivés d'alcaloïdes de l'ergot, un procédé de préparation de ces solutions, comme aussi leur emploi en médecine.

Les dérivés d'alcaloïdes de l'ergot que l'on peut utiliser conformément à la présente invention sont des composés qui répondent à la formule de structure générale suivante :



dans laquelle

HA représente un acide organique mono- ou di-basique, physiologiquement acceptable, par exemple l'acide méthane sulfonique, l'acide éthane sulfonique, l'acide tartrique ,

X-Y représente le radical  $-\text{CH}_2-\text{CH}<$  ou le radical  $-\text{CH}=\text{C}<$ ,

R représente le groupe méthyle,

$\text{R}_1$  représente un radical méthyle ou isopropyle,

$\text{R}_2$  représente un radical isopropyle, sec. butyle, isobutyle ou benzyle, avec la condition que  $\text{R}_1$  ne représente pas de radical méthyle lorsque  $\text{R}_2$  représente un groupe benzyle.

En vue de la confection de préparations pharmaceutiques stables, on peut utiliser, de préférence, des dérivés d'alcaloïdes de l'ergot de la formule (I), dans laquelle HA représente l'acide méthane sulfonique, R représente le radical méthyle,  $\text{R}_1$  représente un groupe méthyle ou isopropyle et  $\text{R}_2$  n'est pas un groupe méthyle si  $\text{R}_2$  représente un groupe benzyle; au surplus, on peut aussi utiliser des dérivés d'alcaloïdes de l'ergot de la formule générale (I), dans laquelle R représente le groupe méthyle et X-Y représente un radical  $-\text{CH}_2-\text{CH}<$ , plus particulièrement la dihydro- $\alpha$ -ergocryptine lorsque  $\text{R}_1$  représente le radical isopropyle et  $\text{R}_2$  représente le groupe isobutyle, la dihydro- $\beta$ -ergocryptine lorsque  $\text{R}_1$  représente le radical isopropyle et  $\text{R}_2$  représente le groupe sec. butyle, la dihydro-ergocornine lorsque  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  ont des significations identiques et représentent des radicaux isopropyle, la dihydro-ergocristine lorsque  $\text{R}_1$  représente un radical benzyle et la dihydro-ergotamine lorsque  $\text{R}_1$  représente le groupe méthyle et  $\text{R}_2$  représente

un radical benzyle, comme aussi leurs sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables, de préférence des sels de l'acide méthane sulfonique.

Les dérivés d'alcaloïdes de l'ergot naturels, par exemple l'ergotamine, sont susceptibles, lorsqu'ils se trouvent en solution, de subir une isomérisation en position C-8 de la formule (I), tandis que les dérivés hydrogénés d'alcaloïdes de l'ergot sont sensiblement convertis en leurs formes aci, qui engendrent d'autres produits hydrolysés et oxydés (H. Bethke, B. Telz et K. Stich, Journal of Chromatography, 123 (1976), p. 193-203).

On sait que certains solvants organiques qui conviennent en pharmacie, par exemple l'éthanol, la glycérine, le propylène-glycol, l'isopropylène-glycol, exercent un effet stabilisant et sont, seuls ou en leurs mélanges facultatifs, à préférer aux mélanges aqueux (Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ème Edition 1975, Mack Publishing Company, p. 241-245).

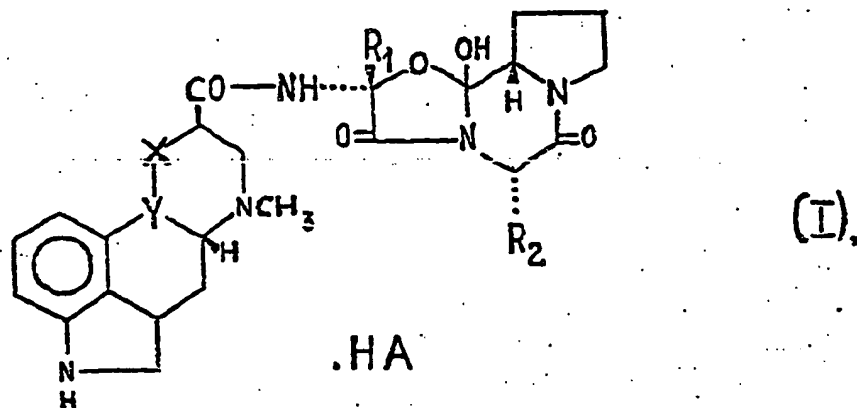
On sait également que pour la préparation de solutions pharmaceutiquement acceptables de dérivés d'alcaloïdes de l'ergot, on utilise, de préférence, des mélanges d'eau, d'alcools aliphatiques monofonctionnels, de préférence l'éthanol et d'alcools polyfonctionnels inférieurs, de préférence la glycérine et le propylène-glycol (Jamusz Trzebinski, Teresa Wiecka, Acta Poloniae Pharmaceutica XXIV, N° 6 (1967), p. 578-586; Pharm. Ind.

37, N° 6/1975, p. 483).

Il ressort de la littérature technique que de nombreux chercheurs ont tenté de produire des solutions stables par l'artifice de la variation d'une ou plusieurs des caractéristiques physiques des solutions d'alcaloïdes de l'ergot (demandes de brevets allemands DOS n° 2545 973 et 2 735 587, J. Kosir-Bizilj, B. Meden, Farm. vestnik 25 (z) (1974), p. 101).

La demanderesse a découvert à présent, non sans surprise, que l'on pouvait obtenir des solutions stables d'alcaloïdes de l'ergot par mise en oeuvre du procédé décrit dans la suite du présent mémoire.

Par conséquent, la présente invention a aussi pour objet un procédé de préparation d'une solution stable de dérivés d'alcaloïdes de l'ergot qui répondent à la formule de structure générale suivante :



dans laquelle

HA représente un acide mono- ou di-basique, physiologiquement acceptable, par exemple l'acide méthane sulfonique, l'acide éthane sulfonique, l'acide tartrique

X-Y représente le radical  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$  ou le radical  $-\text{CH}-\text{C}=\text{}$  ,

R représente le radical méthyle ,

R<sub>1</sub> représente un radical méthyle ou isopropyle ,

R<sub>2</sub> représente un radical isopropyle, sec. butyle, isobutyle ou benzyle, avec la condition que R<sub>1</sub> ne représente pas de groupe méthyle lorsque R<sub>2</sub> représente un radical benzyle ,

dans un milieu constitué de 20 à 80 % p/p d'eau, de 2 à 40 % p/p d'éthanol, de 10 à 40 % p/p de propylène-glycol, par l'introduction de CO<sub>2</sub> dans de l'eau bouillante sous refroidissement jusqu'à la température ambiante, cette opération étant suivie de l'addition de glycérine ou de propylène-glycol, le pH étant subséquentement ajusté à 3,0-3,5 par l'intermédiaire d'acide méthane sulfonique et on ajoute finalement une solution de dérivés d'alcaloïdes de l'ergot de la formule I dans de l'éthanol.

Le pH est éventuellement ajusté par une addition supplémentaire d'acide méthane sulfonique jusqu'à atteindre la valeur voulue. La solution est éventuellement filtrée et introduite dans des fioles de 50 ml, réalisées en verre foncé ou dans des ampoules de 50 ml.

La présente invention a également pour objet l'emploi des solutions stables de dérivés d'alcaloïdes de l'ergot de la formule I pour le traitement de l'hypertension, de l'athérosclérose cérébrale, des états post-apoplectiques, de la migraine, de l'arythmie cardiaque, de maladies des vaisseaux sanguins périphériques,



de troubles de la circulation sanguine dans le cerveau, d'atonies du tractus gastro-intestinal, des suites opératoires d'interventions pratiquées sur l'iléon et de la dystonie neurocirculatoire.

Bien que la concentration des dérivés d'alcaloïdes de l'ergot de la formule générale I soit facultative, les solutions pharmaceutiquement convenables en contenant de 0,01 à 1 % p/p, de préférence de 0,1 à 0,5 % p/p par unité de volume. Il faut comprendre que la concentration dépend de l'application thérapeutique envisagée.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans pour autant limiter cette dernière.

#### EXEMPLE 1

On a chauffé 2250 g d'eau déminéralisée au reflux pendant 1 heure, puis on a introduit un débit modéré de  $\text{CO}_2$  dans la phase aqueuse jusqu'à ce que l'eau fût refroidie jusqu'à la température ambiante. Dans un récipient séparé, on a préparé une solution de 0,03 g de méthane sulfonate de dihydroergotamine dans 150 g d'éthanol à 96 %.

A la phase aqueuse froide, on a ajouté 440 g de glycérine et environ 6,22 g d'acide méthane sulfonique. A cette solution, on a ajouté la solution éthanolique de méthane sulfonate de dihydroergotamine.

A cette solution, on a ajouté une quantité supplémentaire d'acide méthane sulfonique jusqu'à ce que le pH final de la solution atteigne la valeur de 3,2. On a éventuellement filtré la solution et on l'a introduite

dans des fioles de 50 ml, équipées d'un compte-gouttes spécial permettant le dosage de la solution.

#### EXEMPLE 2

On a opéré de la même manière que celle décrite à l'exemple 1, en utilisant 0,03 g d'un mélange de méthane-sulfonate de dihydroergocornine, de dihydroergocristine et de dihydroergocryptine dans un rapport de 1:1:1, la dihydroergocryptine étant constituée d'un mélange de dihydro- $\alpha$ -ergocryptine et de dihydro- $\beta$ -ergocryptine dans un rapport de 2:1  $\pm$  0,5 méthane sulfonate.

#### EXEMPLE 3

On a chauffé 1200 g d'eau déminéralisée au reflux pendant 1 heure, puis on a introduit un débit modéré de  $CO_2$  dans la phase aqueuse sous lent refroidissement jusqu'à ce que l'eau se trouvât à la température ambiante. Dans un récipient séparé, on a préparé une solution de 0,03 g de méthane sulfonate de dihydroergotamine dans 856 g d'éthanol à 96 %.

A la phase aqueuse refroidie, on a ajouté 851 g de glycérine et environ 0,22 g d'acide méthane sulfonique. A cette solution, on a ajouté la solution éthanolique de méthane sulfonate de dihydroergotamine. A la solution, on a ensuite ajouté de l'acide méthane sulfonique afin d'amener la valeur finale du pH à 3,2. On a éventuellement filtré la solution et on l'a introduite dans des fioles de 50 ml, équipées d'un compte gouttes spécial

permettant le dosage de la solution.

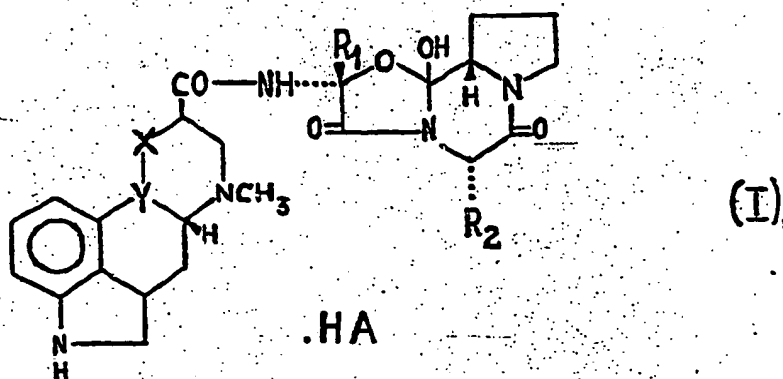
#### EXEMPLE 4

On a opéré de la même manière que celle décrite à l'exemple 3, en utilisant 0,03 g d'un mélange de méthane sulfonate de dihydroergocornine, de dihydroergocristine et de dihydroergocryptine dans un rapport de 1:1:1, la dihydroergocryptine étant constituée d'un mélange de dihydro- $\alpha$ -ergocryptine et de dihydro- $\beta$ -ergocryptine dans un rapport de 2:1  $\pm$  0,5 méthane sulfonate.

D'une manière analogue, on a également préparé des solutions d'autres dérivés d'alcaloïdes de l'ergot définis par la formule générale I.

#### REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'une solution stable de dérivés d'alcaloïdes de l'ergot répondant à la formule de structure générale suivante :



dans laquelle

HA représente un acide mono- ou di-basique, physiologiquement acceptable,

X-Y représente le radical  $-\text{CH}_2-\text{CH} \leq$  ou le radical  $-\text{CH}=\text{C} \leq$ ,

R représente le radical méthyle,

$\text{R}_1$  représente un radical méthyle ou isopropyle,

$\text{R}_2$  représente un radical isopropyle, sec. butyle, isobutyle ou benzyle, avec la condition que  $\text{R}_1$  ne représente pas de radical méthyle lorsque  $\text{R}_2$  représente un groupe benzyle,

dans un milieu constitué de 20 à 80 % p/p d'eau, de 2 à 40 % p/p d'éthanol, de 10 à 40 % p/p de propylène-glycol ou de glycérine, caractérisé en ce que l'on introduit du  $\text{CO}_2$  dans de l'eau bouillante, sous refroidissement jusqu'à la température ambiante, on ajoute ensuite de la glycérine ou du propylène-glycol, on ajuste subsequently le pH à 3,0-3,5 à l'aide d'acide méthane sulfonique et on ajoute finalement une solution de dérivés d'alcaloïdes de l'ergot de la formule I dans de l'éthanol.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le dérivé d'alcaloïdes de l'ergot est le méthane sulfonate de dihydroergotamine.

3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que les dérivés d'alcaloïdes de l'ergot sont constitués d'un mélange de méthane sulfonate de dihydroergocornine, de dihydroergocristine et de dihydroergocryptine

dans un rapport facultatif, de préférence dans le rapport de 1:1:1.

4. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la dihydroergocryptine est constituée d'un mélange de dihydro- $\alpha$ -ergocryptine et de dihydro- $\beta$ -ergocryptine dans le rapport de 2:1  $\pm$  0,5 méthan sulfonate.

5. Solution stable de dérivés d'alcaloïdes de l'ergot de la formule générale I, préparée par mise en oeuvre du procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes.

6. Emploi de la solution stable de dérivés d'alcaloïdes de l'ergot de la formule I, préparée par mise en oeuvre du procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour le traitement de l'hypertension, de l'athérosclérose cérébrale, d'états post-apoplectiques, de la migraine, de l'arythmie cardiaque, de maladies des vaisseaux sanguins périphériques, de troubles de la circulation sanguine cérébrale, d'atonies du tractus gastro-intestinal, d'états post-opératoires faisant suite à des interventions sur l'iléon et de la dystonie neurocirculatoire.

BRUXELLES, le 28 FEV. 1980

P. POK LEK Kovance

farmaceutički in

hemični izdati B. O. n. s. d. o.

P. POK BUREAU CHAUVIN HAESSEN

*[Signature]*

Ami

No. 16941  
B. 73 595 DS

DESCRIPTION

881967

Attached to the application for a

BELGIAN PATENT

that was filed by the company called:

LKK, manufacturer of pharmaceuticals in [illegible]

and that has as its subject: Stable solutions of alkaloid derivatives of ergot, their  
preparation process, and their use

---

Proposed qualification: PATENT

Priority of a patent application filed in Yugoslavia on January 23, 1980 under the number  
2 177/[illegible]

881967

B 73 595

DB/LB

-2-

This invention concerns stable solutions of the alkaloid derivatives of ergot, a process for preparing these solutions, and their use in medicine.

The alkaloid derivatives of ergot that can be used in accordance with this invention are compounds that correspond to the following general structural formula:

[formula]

in which

HA represents a physiologically acceptable mono or dibasic organic acid, for example, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, tartaric acid,

X-Y represents the  $-\text{CH}_2-\text{CH}<$  radical or the  $-\text{CH}=\text{C}<$  radical;

R represents the methyl group

$\text{R}_1$  represents a methyl or isopropyl radical;

$\text{R}_2$  represents an isopropyl, dry, butyl, isobutyl, or benzyl radical with the condition that  $\text{R}_1$  does not represent a methyl radical when  $\text{R}_2$  represents a benzyl group.

For the purpose of making stable pharmaceutical compounds, alkaloid derivatives of ergot from formula (I), in which HA represents methanesulfonic acid, R represents a methyl radical,  $\text{R}_1$  represents a methyl or isopropyl group, and  $\text{R}_1$  is not a methyl group if  $\text{R}_2$  represents a benzyl group, can be used; in addition, alkaloid derivatives of ergot with the general formula (I), in which R represents the methyl group and X-Y represents a  $-\text{CH}_2-\text{CH}<$  radical, in particular, the dihydro- $\alpha$ -ergocryptine radical when  $\text{R}_1$  represents the isopropyl radical and  $\text{R}_2$  represents the isobutyl group, the dihydro- $\beta$ -ergocryptine radical when  $\text{R}_1$  represents the isopropyl radical  $\text{R}_2$  represents the butyl dry group, the dihydroergocornine radical when  $\text{R}_1$  and  $\text{R}_2$  have identical meanings and represent the isopropyl radicals, the dihydroergocristine radical when  $\text{R}_1$  represents a benzyl radical, and the dihydro-ergotamine radical when  $\text{R}_1$  represents the methyl group and  $\text{R}_2$



represents the benzyl radical can be used as well as their addition salts of physiologically acceptable acids, preferably methanesulfonic acid salts.

Natural alkaloid derivatives of ergot, for example, ergotamine, in solution are capable of being isomerized in position C-S(??) of formula (I), while the hydrogenated alkaloid derivatives of ergot are noticeably converted into their aciforms which produce other hydrolyzed products and oxides (m. Baethica, b. Tolz, and K. Stich, *Journal of Chromatography*, 123 (1976), p. 193-203).

Some organic solvents that are suitable for pharmacy are known, for example, ethanol, glycerin, propylene-glycol, and isopropylene-glycol exercise a stabilizing effect, and either alone or in their optional compounds are preferable to aqueous mixtures (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15th edition 1975, Mack Publishing Company, p. 241-245).

Alkaloid derivatives of ergot are also known for the preparation of pharmaceutically acceptable solutions; preferably, mixtures of water, monofunctional aliphatic alcohols, preferably ethanol, and lower polyfunctional alcohols, preferably glycerin and propylene-glycol (Janusz Trzebinski, Teresa Wiecka, *Acta Polonise Pharmaceutica* XXIV, No. 6 (1967), p. 578-586; *Pharm. Ind.* 37, No. 6/1975, p. 483).

The technical literature reveals that many researchers have attempted to produce stable solutions by the artificial means of varying one or several of the physical characteristics of alkaloid solutions of ergot (German patent applications DGS no. 2,545,973(?) and 2,735,587, J. Kosir-Bizily, B. Maden, *Farm. Vestnik* 25 (z) 1974), p. 101).

Not without astonishment the applicant has now discovered that stable solutions of ergot alkaloids can be obtained by using the process described below in this paper.

Consequently, the subject of this invention is also the process for preparing a stable solution of alkaloid derivatives of ergot, which correspond to the following general structural formula:

[formual]

in which

HA represents a physiologically acceptable mono or dibasic acid, for example, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, tartaric acid;

X-Y represents the  $-\text{CH}_2\text{-CH}^{\bullet}$  radical or the  $-\text{CH}=\text{C}^{\bullet}$  radical,

R represents the methyl radical,

R<sub>1</sub> represents a methyl or isopropyl radical;

R<sub>2</sub> represents an isopropyl, dry, butyl, isobutyl, or benzyl radical with the condition that R<sub>1</sub> does not represent the methyl group when R<sub>2</sub> represents a benzyl radical.

in a medium that consists of 20 to 80% p/p of water, from 2 to 40% p/p of ethanol, from 10 to 40 % p/p of propylene-glycol, by introducing CO<sub>2</sub> into boiling water with cooling to ambient temperature; this operation is followed by the addition of glycerin or propylene-glycol, and the pH is subsequently adjusted to 3.0-3.5 by the use of methanesulfonic acid; finally a solution of the alkaloid derivatives of ergot with formula I is added into the ethanol.

If necessary, the pH is adjusted by a supplemental addition of methanesulfonic acid until the desired value is reached. The solution is filtered, if necessary, and introduced into 50 ml dark glass phials or 50 ml ampoules.

The subject of this invention is also the use of stable solutions of alkaloid derivatives of ergot with formula I for the treatment of hypertension, cerebral atherosclerosis, post-apoplectic states, migraine headaches, cardiac arrhythmia, diseases of the peripheral

blood vessels, blood circulation disorders in the brain, atonies of the gastro-intestinal tract, post-operative effects of operations on the ileum, and neurocirculatory dystonia.

Although the concentration of the alkaloid derivatives of ergot with formula I is optional, the pharmaceutically acceptable solutions of them contain from 0.01 to 1% p/p and preferably from 0.1 to 0.5 % p/p per unit of volume. It is necessary to understand that the concentration depends on the therapeutic application planned.

The examples that follow illustrate the invention without limiting it.

#### **EXAMPLE 1**

2,250 g of demineralized water was reflux heated for 1 hour, then a moderate flow of CO<sub>2</sub> was introduced into the aqueous phase until the water was cooled to ambient temperature. In a separate container, a solution of 0.03 g of dihydroergotamine methanesulfonate was prepared in 150 g of 96% ethanol.

440 g of glycerin and about 6.22 g of methanesulfonic acid were added to the cooled aqueous phase. The ethanol solution of dihydroergotamine methanesulfonate was added to this solution.

A supplemental quantity of methanesulfonic acid was added to this solution until the final pH of the solution reached a value of 3.2. The solution was filtered, if

necessary, and introduced into 50 ml phials equipped with a special drop meter that made it possible to measure out the solution.

### **EXAMPLE 2**

We acted in the same way as the one described in example 1; we used 0.03 g of a mixture of dihydroergocornine methanesulfonate, dihydroergocristine, and dihydroergocryptine in a 1:1:1 ratio; the dihydroergocryptine consisted of a mixture of dihydro- $\alpha$ -ergocryptine and dihydro- $\beta$ -ergocryptine in a 2:1 ratio  $\pm$  0.5 methanesulfonate.

### **EXAMPLE 3**

1,200 g of demineralized water was refluxed heated for 1 hour, then a moderate flow of CO<sub>2</sub> was introduced into the aqueous phase with slow cooling until the water reached ambient temperature. In a separate container a solution of 0.03 g of dihydroergotamine methanesulfonate was prepared in 856(???) g of 96% ethanol.

851(???) g of glycerin and about 0.22 g of methanesulfonic acid was added to the cooled aqueous phase. An ethanol solution of dihydroergotamine methanesulfonate was added to this solution. Then methanesulfonic acid was added to the solution to produce a final pH value of 3.2. If necessary, the solution was filtered and introduced into 50 ml phials equipped with a special drop meter that made it possible to measure out the solution.

**EXAMPLE 4**

We acted in the same way as the one described in example 3 and used 0.03 g of a mixture of dihydroergocornine methanesulfonate, dihydroergocristine, and dihydroergocryptine in a 1:1:1 ratio; the dihydroergocryptine consisted of a mixture of dihydro- $\alpha$ -ergocryptine and dihydro- $\beta$ -ergocryptine in a 2:1 ratio  $\pm$  0.5 methanesulfonate.

Solutions of other alkaloid derivatives of ergot defined by the general formula X were prepared in a similar way.

**CLAIMS**

1. Process to prepare a stable solution of alkaloid derivatives of ergot corresponding to the following general structural formula:

[formula]

in which

HA represents a physiologically acceptable mono or dibasic acid,

X-Y represents the  $-\text{CH}_2-\text{CH}<$  radical or the  $-\text{CH}=\text{C}<$  radical,

R represents the methyl radical,

R<sub>1</sub> represents a methyl or isopropyl radical;

R<sub>2</sub> represents an isopropyl, dry, butyl, isobutyl, or benzyl radical with the condition that R<sub>1</sub> does not represent a methyl radical when R<sub>2</sub> represents a benzyl group,

in a medium that consists of 20 to 80% p/p of water, from 2 to 40% p/p of ethanol, and from 10 to 40 % p/p of propylene-glycol; the process is characterized by the fact that CO<sub>2</sub> is introduced into boiling water and cooled to ambient temperature, then glycerin or propylene-glycol is added, and the pH is subsequently adjusted to 3.0-3.5 by the use of methanesulfonic acid; finally a solution of the alkaloid derivatives of ergot with formula I is added into the ethanol.

2. Process in accordance with claim 1 characterized by the fact that the alkaloid derivative of ergot is dihydroergotamine methanesulfonate.

3. Process in accordance with claim 1 characterized by the fact that the alkaloid derivatives of ergot consist of a mixture of dihydroergocornine methanesulfonate, dihydroergocristine, and dihydroergocryptine in an optional ratio, preferably in a 1:1:1 ratio.

4. Process in accordance with claim 1 and characterized by the fact that the dihydroergocryptine consists of a mixture of dihydro- $\alpha$ -ergocryptine and dihydro- $\beta$ -ergocryptine in a 2:1 ratio  $\pm$  0.5 methanesulfonate.

5. A stable solution of alkaloid derivatives of ergot from general formula I, prepared by using a process in accordance with any of the preceding claims.

6. Use of the stable solution of alkaloid derivatives of ergot from general formula I, prepared by using a process in accordance with any of claims 1 to 4 for hypertension, cerebral atherosclerosis, post-apoplectic states, migraine headaches, cardiac arrhythmia, diseases of the peripheral blood vessels, blood circulation disorders in the brain, atonies of the gastro-intestinal tract, post-operative effects of operations on the ileum, and neurocirculatory dystonia.

[illegible] FEB. 20, 1980 [illegible]

[illegible] LKK, manufacturer of  
pharmaceuticals

in separate [illegible]

[illegible]